

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/44, 9/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/13042 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. April 1998 (02.04.98)
---	----	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05068
(22) Internationales Anmeldedatum: 16. September 1997
(16.09.97)

(30) Prioritätsdaten:
196 39 816.9 27. September 1996 (27.09.96) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOHN, Manfred [DE/DE];
Schweriner Weg 10, D-65719 Hofheim (DE). KRAEMER,
Karl, Theodor [DE/DE]; Im Buchenhain 37, D-63225 Lan-
gen (DE). MARKUS, Astrid [DE/DE]; Sulzbacher Strasse
6, D-65835 Liederbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU,
ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, TR,
UA, US, YU, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI
Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.

(54) Title: ANTIMYCOTIC GEL WITH HIGH ACTIVE SUBSTANCE RELEASE

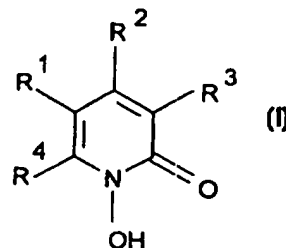
(54) Bezeichnung: ANTIMYKOTISCHES GEL MIT HOHER WIRKSTOFFFREISETZUNG

(57) Abstract

The invention concerns a pharmaceutical preparation containing a hydrophilic gela-
tinizing agent, water and a compound of formula (I), which is suitable for treatment and
prophylaxis of skin mycoses.

(57) Zusammenfassung

Eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen hydrophilen Gelbildner, Wasser
und eine Verbindung der Formel (I) eignet sich zur Behandlung und Prophylaxe von
Hautmykosen.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

ANTIMYKOTISCHES GEL MIT HOHER WIRKSTOFFFREISETZUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft ein topisch applizierbares antimykotisch wirksames Präparat mit hoher Wirkstofffreisetzung in Form einer Gelzubereitung, welche mindestens eine antimykotisch wirksame Substanz aus der Klasse der Hydroxypyridone und mindestens einem hydrophilen Gelbildner enthält.

Für die topische Behandlung von Mykosen, vor allem Mykosen der Haut, sind bereits verschiedene Zubereitungsformen von Hydroxypyridonderivaten wie Lösungen, Salben und Puder bekannt. Eine optimale Behandlung von Hautmykosen ist jedoch mit den bislang bekannten Zubereitungsformen von Hydroxypyridonen aus den verschiedensten Gründen nicht uneingeschränkt möglich.

Topisch applizierbare flüssige Zubereitungen umfassen im allgemeinen klare wäßrige oder wäßrig-alkoholische Lösungen. Sie werden entweder auf die Hautoberfläche aufgespritzt oder für Waschungen oder Bäder verwendet. Insbesondere finden sie Anwendung bei jenen Hautregionen, die von dichtem Haarwuchs bedeckt sind, da für diese Gebiete Salben oder Puder nicht geeignet sind. Darüber hinaus gelangen sie bei solchen Hautarealen zur Anwendung, für die andere Arzneiformen aus kosmetischen Gründen nicht gerne verwendet werden, z. B. im Gesicht oder an stark bewegten Körperstellen (z. B. Ellbogen, Knie u.s.w.).

Die Freisetzungsrates des Wirkstoffes aus Lösungen ist im allgemeinen hoch, da nach Applikation durch Abdunsten der Vehikelbestandteile ein starkes Konzentrationsgefälle zwischen Zubereitung und Haut entsteht, was letztendlich zu einer hohen Wirkstoffaufnahme durch die Haut und damit zu einer hohen Wirksamkeit führt.

Im Hinblick auf ihre Anwendungseigenschaften sind Lösungen dagegen eher als weniger günstig zu bewerten, da sie aufgrund ihres flüssigen Aggregatzustandes

insbesondere im Gesicht nur schwer zu handhaben sind und ein gezieltes Auftragen auf begrenzte Hautareale nicht möglich ist.

Salben oder halbfeste Arzneimittelformen sind Darreichungsformen, die im allgemeinen im Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur und Hauttemperatur streichfähig sind und dadurch von den flüssigen Darreichungsformen und denen mit Feststoffcharakter differenziert werden können. Basierend auf den Stoffeigenschaften der Hauptvehikelsubstanzen werden unter Salben im allgemeinen wasserfreie Fettgrundlagen oder aus einer öligen und wäßrigen Phase bestehende Emulsionen, die durch einen Emulgator stabilisiert sind, verstanden.

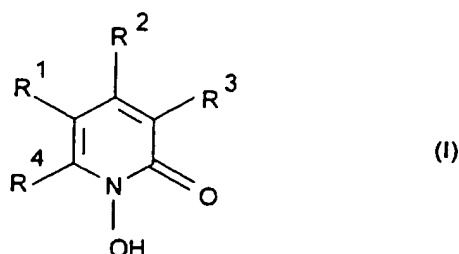
Aufgrund ihrer halbfesten Konsistenz lassen sich Salbenzubereitungen - im Gegensatz zu Lösungen - sehr gezielt auf begrenzte Hautareale auftragen. Bedingt durch den Gehalt an Fettbestandteilen ist jedoch die Freisetzung der lipophilen Hydroxypyridonderivate aus den Salbenbestandteilen stark eingeschränkt. Der Behandlungserfolg nach Salbenapplikation wird weiterhin dadurch beeinträchtigt, daß Salben gewöhnlich auf der Haut keinen wischfesten Film hinterlassen. Das aufgetragene Produkt kann somit bei Berührung mit der Kleidung oder Bettwäsche leicht wieder entfernt werden und steht damit für eine erfolgreiche Therapie nicht mehr zur Verfügung.

Puderzubereitungen dienen in erster Linie der Adsorption vermehrter Sekretion und der Trockenhaltung der Haut; ein Gesichtspunkt, der insbesondere bei der Behandlung von Hautmykosen eine bedeutende Rolle spielt. Die Anwendung von Puderzubereitungen ist aus praktischen Gründen fast ausschließlich auf die Behandlung von Fußmykosen beschränkt.

Es wurde nun gefunden, daß Gelformulierungen von Hydroxypyridonderivaten, die Lösungsmittel und hydrophile Gelbildner sowie übliche Formulierungshilfsstoffe enthalten, eine hohe Freisetzung des Wirkstoffes und damit eine verbesserte Wirkung durch das Erreichen von hohen Konzentrationen des Wirkstoffes in der

Haut ermöglichen. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen lassen sich ferner aufgrund ihrer halbfesten Konsistenz leicht und gezielt auf die betroffenen Hautareale auftragen und zeigen darüber hinaus den besonders bei der Behandlung von Fußmykosen gewünschten Austrocknungseffekt.

Die Erfindung betrifft daher eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen hydrophilen Gelbildner, Wasser und eine Verbindung der Formel I



oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und R^4 einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Bevorzugt ist eine pharmazeutische Zubereitung, wobei R^4 für einen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen steht, einer der Reste R^1 und R^3 Wasserstoffatom und der andere Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet und R^2 Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Insbesondere bevorzugt ist eine pharmazeutische Zubereitung, die dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I in der Position R^4 einen cyclischen Rest enthält.

Ferner ist eine pharmazeutische Zubereitung bevorzugt, die dadurch gekennzeichnet, daß R^4 ein Cyclohexylrest oder $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ist.

Der Begriff "gesättigt" bezeichnet hierbei solche Reste, die keine aliphatischen Mehrfachbindungen, also keine ethylenischen oder acetylenischen Bindungen enthalten.

Als geeignete Verbindungen der Formel I seien beispielsweise genannt 1-Hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- oder -6-iso-heptyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-octyl- oder -6-iso-octyl-2-pyridon, insbesondere als 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylmethyl- oder -6-cyclohexylethyl-2-pyridon, wobei der Cyclohexylrest jeweils auch einen Methylrest tragen kann, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1]heptyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- oder -6-dimethylbenzyl-2-pyridon und 1-Hydroxy-4-methyl-6-(β -phenylethyl)-2-pyridon.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Hautmykosen.

Mit dem erfindungsgemäßen Arzneimittel läßt sich bei den Behandlungen von Hautmykosen eine durchgreifende Heilung erzielen. Das erfindungsgemäße Arzneimittel eignet sich auch zur prophylaktischen Anwendung gegen Hautmykosen.

Der Gehalt an der Verbindung der Formel I in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung ist von der Struktur einer jeden Verbindung der Formel I und damit von deren Freigabe aus dem Gel, seinem Penetrationsverhalten in der Haut und seinen antimikrobiellen Eigenschaften abhängig.

In der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung ist die Verbindung der Formel I im allgemeinen in einer Menge von 0,05 bis 2 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,1 bis 1 Gew.-%, enthalten.

Als Gelbildner kommen native Substanzen wie Gelatine, Pektin, Karrageen, Agar, Tragant und Alginate, halbsynthetische Gelbildner wie Celluloseether (Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Stärkederivate und Pektinderivate sowie vollsynthetische Gelbildner wie Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidone in Frage. Besonders geeignet sind Polyacrylate. Sie werden in Mengen von 0,3 bis 2,0 Gewichtsteilen auf 100 Gewichtsteile Endprodukt eingesetzt.

Als Lösungsmittel sind Wasser und auch alle mit Wasser mischbaren Lösungsmittel geeignet. In Betracht kommen z. B. Alkanole wie Ethanol oder Isopropylalkohol, sowie Propylenglykol und Dimethylsulfoxid. Es können bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen ein oder mehrere Lösungsmittel eingesetzt werden.

Als zusätzlichen Lösungsvermittler eignen sich für die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung:

Benzylalkohole, 2-Octyldodecanol, Adipate, Propylenglykol und Glycerin.

Diese Lösungsvermittler sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen von 1 bis 15 Gewichtsprozent (Gew.-%) enthalten.

Als weitere Hilfsmittel sind Emulgatoren, Netz- und Spreitmittel geeignet.

Die Herstellung der Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise durch Zusammengeben der einzelnen Komponenten und einer - soweit erforderlich - der jeweiligen Zubereitung angepaßten Weiterverarbeitung.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, jedoch nicht auf diese beschränkt. Soweit nichts anderes vermerkt, sind die Mengenangaben auf das Gewicht bezogen.

Beispiel 1

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)pyridon	0,50 %
Hydroxyethylcellulose	1,50 %
Polyethylenglykol-7 Glycerylcocoat	5,00 %
1,2-Propylenglykol	10,00 %
Isopropylalkohol	20,00 %
Demineralisiertes Wasser	63,00 %

Beispiel 2

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon	1,00 %
Polyacrylsäurepolymer (z. B. Carbomer 934 P)	0,70 %
Natriumhydroxid	0,20 %
Natriumdioctylsulfosuccinat	0,05 %
2-Octyldodecanol	7,50 %
Isopropylalkohol	25,00 %
Demineralisiertes Wasser	65,55 %

Beispiel 3

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon	0,50 %
Polyacrylsäurepolymer	

(z. B. Carbomer 940)	0,50 %
Natriumhydroxid	0,20 %
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat	3,50 %
Isopropylmyristat	10,00 %
Ethanol	20,00 %
Demineralisiertes Wasser	65,30 %

Beispiel 4

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,44-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridon	1,00 %
Hydroxypropylcellulose	1,00 %
1,2-Propylenglykol	2,50 %
Ethanol	20,00 %
Demineralisiertes Wasser	75,50 %

Beispiel 5

Eine Salbenzubereitung aus dem Stand der Technik weist folgende Zusammensetzung auf:

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon	1,00 %
Vaseline	20,00 %
Stearylalkohol	15,00 %
2-Octyldodecanol	10,00 %
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat	3,50 %
Sorbitanmonostearat	1,50 %
Demineralisiertes Wasser	49,00 %

Beispiel 6

Wirksamkeitsprüfung

Testung der Wirkstofffreisetzung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung im Penetrationsmodell mit exzidierte Schweinehaut.

Die Testung der Wirkstofffreisetzung aus den erfindungsgemäßen Mitteln erfolgte im Penetrationsmodell an exzidierte Schweinehaut. Dabei wird indirekt über die Bestimmung der Penetrationstiefe mittels einer mikrobiologischen Bestimmungsmethode auf die Wirkstofffreisetzung aus den erfindungsgemäßen Mitteln geschlossen:

Von Schlachtschweinen wurden vor der Brühung der getöteten Tiere größere Flächen von Rückenhaut exzidiert, mit feuchtem Papier und Plastikfolie umwickelt und bei -20°C bis zum Versuch tiefgefroren.

Die Hautoberfläche wurde vor dem Versuch von Fettgewebe befreit, rasiert und für 60 Minuten zu Desinfektionszwecken mit Isopropanol behandelt. Für jeden Versuchsansatz wurde ein gesondertes Hautstück (ca. 2 x 3 cm) verwendet. Die Hautoberfläche wurde mit verschiedenen Verbindungen der Formel I enthaltenen Zubereitungen behandelt. Nach Ende der verschiedenen Einwirkzeiten (0,5, 1 und 4 Stunden) wurden die Produkte durch Waschen von der Hautoberfläche entfernt. Um das unterschiedliche Penetrationsvermögen der Wirkstoffe - bzw. das unterschiedliche Freisetzungvermögen der Zubereitungen - zu untersuchen, wurden auf jeweils 3 nebeneinanderliegenden Bahnen die Hautstücke mit Tesafilm 2 x, 6 x und 10 x abgestrippt. Jede Bahn wurde anschließend 10 x punktförmig mit einer Suspension aus Trichophyton mentagrophytes 100/25 (ca. 200 Mikrokonidien pro Impfpunkt) inokuliert. Anschließend wurden die Hautstücke auf Wasseragar mit Penicillin-, Streptomycin- und Cycloheximidzusatz 7 Tage bei 28°C bebrütet. Vom 4. Inkubationstag an wurde täglich makroskopisch abgelesen.

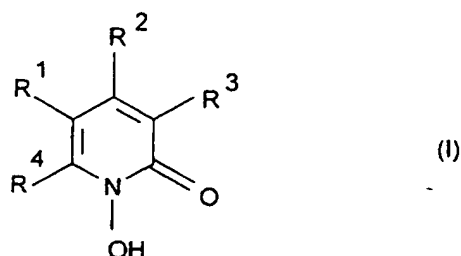
Ergebnis:

Nach einer Einwirkungszeit der wirkstoffhaltigen Gelzubereitungen, gemäß der Beispiele 1 bis 4, von 4 Stunden sind die Hautstücke auf allen Abschnitten - im Gegensatz zu den entsprechenden Placebozubereitungen - makroskopisch pilzfrei.

Die Einwirkungszeit von 4 Stunden ist für die nicht erfindungsgemäße wirkstoffhaltige Salbenzubereitung, nach Beispiel 5, die gemäß dem Stand der Technik hergestellt wurde, nicht ausreichend, um die Makrokonidien auf den inokulierten Segmenten abzutöten.

Patentansprüche:

1. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen hydrophilen Gelbildner, Wasser und eine Verbindung der Formel I



oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und R^4 einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen bedeutet.

2. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 für einen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen steht, einer der Reste R^1 und R^3 Wasserstoffatom und der andere Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet und R^2 Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet.
3. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I in der Position R^4 einen cyclischen Rest enthält.
4. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 ein Cyclohexylrest oder $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ist.

5. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als hydrophiler Gelbildner native Substanzen wie Gelatine, Pektin, Tragant, Agar, Karrageen oder Alginat, halbsynthetische Verbindungen wie Celluloseether, z.B. Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Natriumcarboxymethylcellulose, Stärkederivate oder Pektinderivate sowie vollsynthetische Gelbildner wie Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyvinylalkohol oder Polyvinylpyrrolidone oder Mischungen der hydrophilen Gelbildner eingesetzt werden.
6. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß Polyacrylat als hydrophiler Gelbildner eingesetzt wird.
7. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich Lösungsvermittler aus der Gruppe Benzylalkohol, 2-Octyldodecanol, Propylenglycol, Adipate und Glycerin eingesetzt werden.
8. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich ein mit Wasser vermischbares Lösungsmittel wie Alkanole, z.B. Ethanol und/oder Isopropylalkohol, sowie Propylenglykol oder Dimethylsulfoxid eingesetzt wird.
9. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I in einer Menge von 0,05 bis 2 Gewichtsprozent, vorzugsweise von 0,1 bis 1 Gewichtsprozent und der hydrophile Gelbildner in einer Menge von 0,3 bis 2 Gewichtsprozent enthalten ist.

10. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Hautmykosen.
11. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, einen oder mehrere hydrophile Gelbildner und Wasser, sowie weitere für die Herstellung von Gelen übliche Komponenten, vermischt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/44 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHKE GMBH) 26 September 1996 see abstract see page 3, line 2 see page 4	1-9,11
X	EP 0 680 745 A (L'OREAL) 8 November 1995 See the whole document, in particular Page 2 Lines 48-55 and Page 3 Lines 14-31	1-6,8-11
A	---	7
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "d" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 1998

Date of mailing of the international search report

27/01/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05068

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 38 26 914 A (HENKEL KGAA) 15 February 1990 see column 5, line 3 - line 11 see column 4, line 58 - line 65 siehe Spalte 3 Zeilen 37 und 47 see column 2, line 48 - line 62	1-8,11
A	---	9
X	GB 2 208 149 A (L'OREAL) 8 March 1989 see abstract see page 3 - page 5 Siehe Seite 9 Zeilen 10-12, 20, 23-27 see page 10, line 1 - line 3 see page 21 see claims 1-3,13-15	1-6,8,9, 11
X	DE 31 40 954 A (HEOCHST AG) 5 May 1983 see abstract see page 9, line 28 see page 10, line 7 - line 21	1-6,8,11
X	EP 0 313 305 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 26 April 1989 see abstract See Page 8 Lines 17,18,55,57 See Page 9 Lines 13-15, 49, 52-58 See Page 10 Lines 1, 37-46 See Page 11 Lines 21-23, 37-38 see page 24 - page 26; examples VI,VII	1-5,7-9, 11
X	EP 0 218 410 A (BEECHAM GROUP PLC) 15 April 1987 see abstract see page 3 - page 4 siehe Beispiele 1 und 10, aber auch 4,5,7-9 see claims 1,4	1-5,8,11
A	---	6,7,9
X	DATABASE WPI Week 9542 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-325488 XP002052245 & JP 07 223 971 A (POLA CHEM IND. INC.) , 22 August 1995 see abstract	1-5,7-11
X	WO 95 17165 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 29 June 1995 see page 4 - page 5 see page 6, line 7 see page 8, line 9 - line 18	1,2,4,5, 7-9
A	-----	6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05068

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9629056 A	26-09-96	AU 4930796 A CA 2211006 A EP 0814776 A NO 974023 A	08-10-96 26-09-96 07-01-98 02-09-97
EP 680745 A	08-11-95	FR 2719481 A BR 9501654 A CA 2148651 A CN 1112825 A JP 8053329 A US 5650145 A	10-11-95 05-03-96 06-11-95 06-12-95 27-02-96 22-07-97
DE 3826914 A	15-02-90	EP 0362508 A JP 2083322 A	11-04-90 23-03-90
GB 2208149 A	08-03-89	LU 86945 A BE 1002690 A CH 674930 A FR 2618072 A	08-03-89 07-05-91 15-08-90 20-01-89
DE 3140954 A	05-05-83	NONE	
EP 313305 A	26-04-89	AU 629518 B AU 2408588 A CA 1334008 A EP 0496433 A EP 0496434 A JP 1265018 A US 5487884 A	08-10-92 27-04-89 17-01-95 29-07-92 29-07-92 23-10-89 30-01-96
EP 218410 A	15-04-87	AU 6351186 A GB 2181051 A US 4762847 A	09-04-87 15-04-87 09-08-88
WO 9517165 A	29-06-95	CA 2177683 A EP 0735861 A US 5686089 A	29-06-95 09-10-96 11-11-97

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05068

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/44 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 29056 A (GEBRO BROSCHEK GMBH) 26. September 1996 siehe Zusammenfassung siehe Seite 3, Zeile 2 siehe Seite 4	1-9, 11
X	EP 0 680 745 A (L'OREAL) 8. November 1995 Siehe das ganze Dokument, insbesondere Seite 2 Zeilen 48-55 und Seite 3 Zeilen 14-31	1-6, 8-11
A		7
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgetüht)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Januar 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/01/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gac, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05068

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 38 26 914 A (HENKEL KGAA) 15.Februar 1990 siehe Spalte 5, Zeile 3 - Zeile 11 siehe Spalte 4, Zeile 58 - Zeile 65 siehe Spalte 3 Zeilen 37 und 47 siehe Spalte 2, Zeile 48 - Zeile 62	1-8,11
A	---	9
X	GB 2 208 149 A (L'OREAL) 8.März 1989 siehe Zusammenfassung siehe Seite 3 - Seite 5 Siehe Seite 9 Zeilen 10-12, 20, 23-27 siehe Seite 10, Zeile 1 - Zeile 3 siehe Seite 21 siehe Ansprüche 1-3,13-15	1-6,8,9, 11
X	DE 31 40 954 A (HEOCHST AG) 5.Mai 1983 siehe Zusammenfassung siehe Seite 9, Zeile 28 siehe Seite 10, Zeile 7 - Zeile 21	1-6,8,11
X	EP 0 313 305 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 26.April 1989 siehe Zusammenfassung Siehe Seite 8 Zeilen 17,18,55,57 Siehe Seite 9 Zeilen 13-15, 49, 52-58 siehe Seite 10 Zeilen 1, 37-46 Siehe Seite 11 Zeilen 21-23, 37-38 siehe Seite 24 - Seite 26; Beispiele VI,VII	1-5,7-9, 11
X	EP 0 218 410 A (BEECHAM GROUP PLC) 15.April 1987 siehe Zusammenfassung siehe Seite 3 - Seite 4 siehe Beispiele 1 und 10, aber auch 4,5,7-9 siehe Ansprüche 1,4	1-5,8,11
A	---	6,7,9
X	DATABASE WPI Week 9542 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-325488 XP002052245 & JP 07 223 971 A (POLA CHEM IND. INC.) , 22.August 1995 siehe Zusammenfassung	1-5,7-11

-/--

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05068

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 95 17165 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 29. Juni 1995 siehe Seite 4 - Seite 5 siehe Seite 6, Zeile 7 siehe Seite 8, Zeile 9 - Zeile 18	1,2,4,5, 7-9
A	-----	6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05068

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9629056 A	26-09-96	AU 4930796 A CA 2211006 A EP 0814776 A NO 974023 A	08-10-96 26-09-96 07-01-98 02-09-97
EP 680745 A	08-11-95	FR 2719481 A BR 9501654 A CA 2148651 A CN 1112825 A JP 8053329 A US 5650145 A	10-11-95 05-03-96 06-11-95 06-12-95 27-02-96 22-07-97
DE 3826914 A	15-02-90	EP 0362508 A JP 2083322 A	11-04-90 23-03-90
GB 2208149 A	08-03-89	LU 86945 A BE 1002690 A CH 674930 A FR 2618072 A	08-03-89 07-05-91 15-08-90 20-01-89
DE 3140954 A	05-05-83	KEINE	
EP 313305 A	26-04-89	AU 629518 B AU 2408588 A CA 1334008 A EP 0496433 A EP 0496434 A JP 1265018 A US 5487884 A	08-10-92 27-04-89 17-01-95 29-07-92 29-07-92 23-10-89 30-01-96
EP 218410 A	15-04-87	AU 6351186 A GB 2181051 A US 4762847 A	09-04-87 15-04-87 09-08-88
WO 9517165 A	29-06-95	CA 2177683 A EP 0735861 A US 5686089 A	29-06-95 09-10-96 11-11-97